

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПИЩЕЙ

Самигуллина Л.И.^{1,2}, Алёхин Е.К.¹, Муталова Э.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: liana_sam@inbox.ru;

²НИИ «Витадент», Уфа

Целью настоящей работы явилось обобщение данных литературы о взаимодействии лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, с компонентами пищи (грейпфрутовым, апельсиновым, яблочным и другими соками; зелёным чаем, пищевыми волокнами и пр.), потенциальных рисках подобных взаимодействий и их возможных механизмов. Ввиду того что препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, чаще всего принимаются лицами пожилого и старческого возраста, данная категория пациентов входит в зону повышенного риска нежелательных последствий взаимодействия лекарственных средств с пищей. Показано, что в большинстве случаев пища и её составляющие способны менять фармакокинетику и фармакодинамику кардиотропных препаратов, включая блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, сердечные гликозиды, антиаритмики, статины, антикоагулянты и пр. В свою очередь, данные изменения оказывают влияние на эффективность лекарств. Большое значение в подобных взаимодействиях играет влияние препаратов на систему цитохрома P-450, а также транспортеры лекарственных средств в кишечнике и печени. Пища по-разному влияет на биодоступность препаратов: эффективность одних усиливается, других - уменьшается, третьих - не меняется. Поэтому при назначении препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, специалистам необходимо помнить о возможных негативных последствиях, связанных с совместным употреблением этих препаратов с определёнными пищевыми продуктами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые препараты, компоненты пищи, взаимодействие, цитохром P-450, транспортёры лекарственных средств.

INTERACTION OF CARDIOVASCULAR DRUGS WITH FOOD

Samigullina L.I.^{1,2}, Alyokhin E.K.¹, Mutalova E.G.¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: liana_sam@inbox.ru;

²SRI "Vitadent", Ufa

The purpose of this work was to review the literature on the interaction of drugs that affect the cardiovascular system with food components (grapefruit, orange, apple and other juices; green tea, dietary fiber, etc.), potential risks of such interactions and their possible mechanisms. Due to the fact that drugs affecting the cardiovascular system are most often taken by persons of elderly and old age, this category of patients is included in the zone of increased risk of undesirable effects of drug interaction with food. It has been shown that in most cases food and its constituent are capable of changing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiotropic drugs, including calcium channel blockers, ACE inhibitors, beta-blockers, cardiac glycosides, antiarrhythmics, statins, anticoagulants, etc. In turn, these changes affect on the effectiveness of drugs. Of great importance in such interactions is the effect of drugs on the cytochrome P-450 system, as well as drug transporters in the intestine and liver. Food affects the bioavailability of drugs in different ways: the effectiveness of some increases, the other decreases, the third does not change. Therefore, when prescribing drugs that affect the cardiovascular system, specialists should be aware of the possible negative consequences associated with the joint use of these drugs with certain foods.

Keywords: cardiovascular drugs, food components, interaction, cytochrome P-450, drug transporters.

Целью данной статьи явилось обобщение данных литературы о взаимодействии кардиотропных лекарственных средств (ЛС) с компонентами пищи, потенциальных рисках подобных взаимодействий и их возможных механизмов.

Ввиду того что препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, чаще всего принимаются лицами пожилого и старческого возраста, данная категория пациентов входит

в зону повышенного риска нежелательных последствий взаимодействия ЛС с пищей.

Пристальное внимание в последние годы уделяется взаимодействию многих, в том числе и сердечно-сосудистых препаратов, с грейпфрутовым соком (ГС). Данная проблема подробно освещена в обзорной статье Lim G.E. и др. [1]. Известно, что ГС является ингибитором изоформы цитохрома P-450 CYP3A4, а также транспортера ЛС P-гликопротеина в кишечнике и печени. Цитохром P-450 трансформирует большинство ксенобиотиков, поступающих в организм [2]. Посредством изофермента CYP3A4 метаболизируется около 60% ЛС, подвергающихся биотрансформации в печени, и 70% лекарств, биотрансформирующихся в кишечнике. CYP3A4 экспрессируется в 3 органах: печени, кишечнике и почках. Содержание CYP3A4 является наибольшим в печени, далее идут тонкий и толстый кишечник, затем - почки. Наличие системы цитохрома P-450 в энтероцитах и гепатоцитах способствует эффекту первого прохождения, который характерен для перорального способа приёма лекарств: активность CYP3A4 может вести к снижению системной концентрации препарата в крови ввиду метаболизма ЛС перед всасыванием в кишечнике и поступлением их в системный кровоток. Напротив, подавление CYP3A4 тормозит метаболизм лекарств-субстратов CYP3A4, что способствует повышению их концентраций в крови. Повторный приём ГС приводил к снижению CYP3A4 в энтероцитах у всех наблюдаемых лиц, при этом значимого снижения CYP3A4 в толстом кишечнике и печени не отмечалось [3]. ГС не менял $T_{1/2}$ препаратов, вводимых перорально или внутривенно. Это позволило авторам заключить, что эффект ГС обусловлен, в 1-ю очередь, ингибированием кишечного, а не печеночного изофермента CYP3A4 [3]. Роль P-гликопротеина заключается в эффлюксе химических веществ из энтероцитов, поэтому его подавление сопровождается увеличением биодоступности ЛС.

Таким образом, ГС повышает биодоступность ЛС-субстратов CYP3A4 [4]. Компоненты грейпфрута, ответственные за данные свойства, точно не установлены. Предположительно в торможении активности CYP3A4 ведущая роль принадлежит фуранокумаринам [5].

Схожими характеристиками обладают сок апельсинов рода Sevilla и помело, но не соки лайма, лимонов и обычных апельсинов [6; 7].

Многими авторами убедительно показано влияние грейпфрутового сока на фармакокинетику и фармакодинамику дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК). ГС увеличивал площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) фелодипина у лиц обоего пола и разного возраста [8-10]. Клинически это взаимодействие проявлялось в виде значительного снижения диастолического АД и ЧСС. Аналогичным образом на фоне данного сока увеличивались AUC и C_{max} , нисолдипина [11],

нимодипина [12] и амлодипина [13]. Совместное применение нисолдипина с соком грейпфрута не влияло на частоту сердечных сокращений, но вызывало значительное снижение систолического и диастолического давления крови у участников исследования. Комбинация сока с нимодипином приводила к незначительному усилению гемодинамического ответа (систолического и диастолического АД, а также ЧСС), самопроизвольно нормализующемуся в течение 24 ч, с амлодипином - к значительному снижению АД.

Метаболизм всех производных 1,4-дигидропиридина происходит в основном с участием изофермента CYP3A4, что и объясняет изменение их фармакокинетических свойств под влиянием ГС. Фармакокинетика дилтиазема существенно не менялась, но отмечалось увеличение его $T_{1/2}$, изменения интервала PR, а также средних величин АД испытуемых [14], токсичность верапамила увеличивается [15]. Влияние, аналогичное комбинации с БКК (увеличение AUC и C_{max}), ГС оказывает в сочетании со статинами: симвастатином, ловастатином, аторвастатином [16]. Их сывороточные концентрации на фоне ГС возрастают в разы (что увеличивает риск развития и выраженность побочных эффектов). AUC и C_{max} правастатина ГС не меняет.

ГС повышает токсичность антиаритмических препаратов: хинидина [17], амлодипина [18], амиодарона [19], дизопирамида и пропafenона [20]. Биодоступность талинолона на фоне ГС у крыс увеличивается, в то время как у людей снижается AUC и C_{max} талинолола и, соответственно, его биодоступность на фоне ГС снижаются [21], фармакокинетика дигоксина отчетливо не меняется [22], экспозиция тикагрелора увеличивается более чем в два раза, что сопровождается усилением и пролонгированием антиагрегантного эффекта последнего [23].

Одного стакана (200-300 мл) ГС достаточно для торможения метаболизма ЛС; эффект увеличения их биодоступности может развиваться даже спустя 24 часа после его приёма. Это способно приводить к серьезным или даже опасным для жизни побочным реакциям. Поэтому при назначении кардиотропных средств следует учитывать данный факт. Если известно, что пациент ежедневно употребляет ГС, необходима коррекция дозировки ЛС для достижения оптимального терапевтического эффекта и предотвращения нежелательных лекарственных реакций, а лучше на период лечения вовсе отказаться от него [24].

Как упоминалось, не только грейпфрутовый, но и некоторые другие соки меняют фармакокинетику и фармакодинамику лекарств. Эффективность бета-адреноблокаторов может уменьшаться под влиянием ряда фруктовых соков (грейпфрутового, яблочного и апельсинового) ввиду торможения последними кишечной абсорбции препаратов [25]. Апельсиновый сок существенно снижает биодоступность целипролола у здоровых

добровольцев [26], в основе чего предположительно может лежать изменение рН кишечника или функции транспортеров, участвующих в абсорбции препарата. Известно, что апельсиновый сок индуцирует транспортёр OATP-C и почти в 2 раза снижает C_{max} атенолола, что сопровождается менее выраженным снижением ЧСС [27]. Uesawa Y. и Mohri K. (2008) сообщают, что абсорбция целипролола в кишечнике крыс тормозится под влиянием гисперидина, содержащегося в апельсиновом соке [28]. На добровольцах было установлено, что всасывание атенолола заметно снижается на фоне яблочного и апельсинового соков [29; 30]. В ряде работ сообщается о взаимодействии клюквенного сока с варфарином, а именно о случаях развития жизнеугрожающих кровотечений [31]. Вероятно, в основе данного феномена лежит ингибирующее влияние клюквенного сока на ключевой изофермент биотрансформации варфарина - CYP2C9 [32].

В таблицах 1 и 2 представлены данные о влиянии фруктовых соков на активность некоторых изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров и о кардиотропных препаратах, метаболизируемых цитохромом P-450 [27; 33].

Таблица 1

Влияние фруктовых соков на активность некоторых изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров [27]

Фруктовый сок	«Действующие соединения»	Ферменты биотрансформации		Транспортеры лекарственных средств			
		CYP3A4	CYP2C9	P-gp	OATP-C	OATP-A	OATP-B
Грейпфрутовый	Фуранокумарины	↓	?	↓	↑	↓*	↓*
	Нарингин	?	?	?	?	↓*	↓*
Апельсиновый	?	?	?	↓	↑	?	↓
Мандариновый	?	?	?	↓	?	?	↓
Сок лайма	?	↓	?	?	?	?	?
Сок помело	?	↓	?	?	?	?	?
Яблочный	?	?	?	?	↑	?	?
Гранатовый	?	?	↓	?	?	?	?
Клюквенный	?	?	↓	?	?	?	?

Примечания. ↓ - ингибирует; ↑ - индуцирует; ? - нет данных о влиянии на фермент или транспортёр; * - нет точных данных о том, какое именно вещество (фуранокумарины или нарингин) оказывает действие.

Таблица 2

Сердечно-сосудистые препараты, метаболизируемые цитохромом P-450 [34]

Субстраты

1A2	2C19	2C9	2D6	3A4,5,7
Варфарин	Варфарин	Лозартан Ирбесартан	Карведилол Метопролол Оксспренолол	Амиодарон Хинидин Амлодипин
Верапамил	Пропранолол			

Пропранолол		Варфарин Торасемид Амиодарон Ловастатин Флувастатин	Пропафенон Пропранолол Тимолол Пиндолол Амиодарон	Верапамил Дилтиазем Нифедипин Нисолдипин Нитрепирин Фелодипин Аторвастатин Ловастатин Симвастатин Церивастатин Амиодарон
-------------	--	---	---	--

Зелёный чай при совместном употреблении с ЛС нередко влияет на их эффективность. Misaka S. и др. (2013) на крысах показали, что при совместном употреблении надолола с катехинами зеленого чая значительно меняется фармакокинетика препарата, возможно, путем ингибирования его кишечной абсорбции, связанной с подавлением захвата транспортерами [34].

В последующем авторы провели исследования на добровольцах. 10 человек получали однократно перорально 30 мг надолола вместе с зеленым чаем или водой после предварительного 14-дневного употребления зеленого чая (700 мл/сут). Согласно полученным результатам, зеленый чай значительно снижал плазменную концентрацию надолола, не вызывая изменений почечного клиренса препарата. На фоне зеленого чая влияние надолола на систолическое АД значительно уменьшалось [35].

Всасывание хинидина в подвздошной кишке крыс возрастает под влиянием зелёного чая. Последний также увеличивает растворимость дигоксина и его абсорбцию при пероральном приеме [36].

Пища по-разному влияет на биодоступность препаратов: эффективность одних усиливается, других - уменьшается, третьих - не меняется. Так, биодоступность метопролола увеличивается на фоне высокобелковой диеты. Аминокислоты уменьшают максимальную скорость элиминации (V_{max}) метопролола и его метаболитов α -гидрокси-метопролола и О-диметил-метопролола. В качестве возможных механизмов рассматриваются ферментативное ингибирование (снижение эффекта первого прохождения через печень) и уменьшение количества ко-субстрата (NADPH или кислорода) [37]. Данные литературы касательно биодоступности пропранолола разнятся: видимо, она зависит от характера пищи. Имеются сведения, что диета, богатая белками, увеличивает данный показатель [38], в то время как высокоуглеводная, но низкобелковая пища не оказывают на него влияния. Согласно другим источникам, любая пища, независимо от её состава, повышает биодоступность пропранолола из-за увеличения эффекта первого прохождения [39].

Пища увеличивает биодоступность лидокаина, введенного внутривенно, поскольку он обладает высокой пресистемной элиминацией. На здоровых добровольцах Elvin A.T. и др.

(1981) оценивали влияние высокобелковой пищи на клиренс внутривенно введённого препарата. Было установлено, что печёночный клиренс лидокаина (введенного внутривенно) после еды увеличивался с 1,245 до 1,477 мл/мин. Этот эффект они связали с усилением печеночного кровотока, индуцированного приемом пищи [40]. Согласно мнению авторов, полученные данные экспериментально подтверждают гипотезу о том, что транзиторное увеличение скорости спланхического кровотока, наблюдаемое после приема высокобелковой пищи, может объяснять явное улучшение биодоступности модельных препаратов с высоким внутренним клиренсом.

Тормозят всасывание дигоксина пищевые волокна, поэтому между приёмом препарата и употреблением продуктов, богатых клетчаткой (отруби), необходимо соблюдать временной интервал минимум в 2 часа (FDA). Рекомендуется избегать сочетания дигоксина с чёрной солодкой (содержащей глицирризин, нередко используемый в выпечке, тортах и конфетах), поскольку это чревато риском развития аритмий и сердечного приступа.

В исследованиях *in vitro* пищевые волокна тормозят также всасывание лозартана и телмисартана [41]. Казеины молока связывают сердечные гликозиды, тем самым снижая их эффективность. Приём пищи уменьшает C_{max} комбинированного препарата амлодипин/лозартан (10мг/100мг), в связи с чем авторы советуют принимать его за 1 час до или 2 часа после еды [42].

Органические нитраты назначаются вне зависимости от приёма пищи. Рекомендуется избегать совместного приёма нитратов с алкоголем, поскольку последний потенцирует вазодилатирующий эффект препаратов, что чревато резкой гипотензией.

Большинство ингибиторов АПФ (эналаприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и пр.) слабо связываются с белками пищи, поэтому назначаются независимо от неё, исключение составляют каптоприл, цилазаприл и моэксприл, которые принимают натощак, за 1–1,5 часа до еды [43; 44].

Имеются указания на случаи тяжёлой анафилаксии в случаях приёма ингибиторов АПФ лицами с пищевой аллергией, в связи с чем терапию ими данной категории лиц следует проводить с осторожностью.

Приём алкоголя, в частности красного вина, совместно с ингибиторами АПФ способен приводить к выраженной гипотензивной реакции.

Статины назначаются, как правило, вне зависимости от приёма пищи. Но эффективность некоторых будет выше, если принимать их во время ужина. Следует избегать сочетания статинов и алкогольных напитков, поскольку данная комбинация увеличивает риск поражения печени [45].

Непрямые антикоагулянты (варфарин, фениндион, аценокумарол) назначаются вне

зависимости от приёма пищи. Однако витамин К, содержащийся в еде, снижает эффективность этих препаратов. Продукты с высоким содержанием витамина К: брокколи, зелень, шпинат, капуста, редька, репа, спаржа, салат и брюссельская капуста. При их применении с непрямими антикоагулянтами происходит прямое взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней. Как известно, эффект непрямых антикоагулянтов связан с подавлением образования восстановленного витамина К, необходимого для синтеза факторов свёртывания крови (II, V, IX, X). Упомянутые продукты пополняют запасы витамина К и снижают антикоагулянтную активность данных препаратов [28]. Не следует употреблять клюквенный сок и клюкву, поскольку они замедляют выведение непрямых антикоагулянтов (опасность геморрагических реакций). Чеснок, имбирь, женьшень и гинкго в сочетании с ними также могут увеличить риск кровотечений.

Ряд продуктов вступает в не прямое фармакодинамическое взаимодействие с ЛС. Например, пища с высоким содержанием натрия хлорида (колбаса, ветчина, соленая и копченая рыба и пр.) снижает эффективность антигипертензивных средств (бета-блокаторы, БКК, ингибиторы АПФ, диуретики и пр.). Диуретики обычно комбинируются с умеренным ограничением потребления натрия с пищей (менее 3 г ежедневно) [28]. При лечении калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II не рекомендуется чрезмерное употребление, продуктов, богатых калием (бананы, апельсины, абрикосы, баклажаны, укроп, шпинат и пр.) во избежание риска развития гиперкалиемии.

В таблице 3 представлены сведения о применении ряда сердечно-сосудистых препаратов в зависимости от приема пищи.

Таблица 3

Применение сердечно-сосудистых препаратов и пищи [34]

За 30 мин до еды или через 4 ч после еды	Во время еды	Во время еды или сразу после еды	После еды	Независимо от еды
Атенолол Дилтиазем Каптоприл	Гипотиазид Гинкго билоба Ловастатин Метопролол Пропранолол	Верапамил	Винпоцетин Галлопамил Изосорбид Пентоксифиллин Пропафенон Резерпин	Трандолаприл

Таким образом, пища и её компоненты способны оказывать разнообразное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику кардиотропных ЛС, что необходимо принимать во внимание практикующим врачам при проведении фармакотерапии.

Список литературы

1. Lim G.E., Li T., Buttar H.S. Interactions of grapefruit juice and cardiovascular medications: A potential risk of toxicity. *Exp. Clin. Cardiol.* 2003. Vol. 8. no 2. P.99–107.
2. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2016. № 2. С.4-10.
3. Lown K.S., Bailey D.G., Fontana R.J., Janardan S.K., Adair C.H., Fortlage L.A., Brown M.B., Guo W., Watkins P.B. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 2545-2553.
4. Takahashi M., Onozawa S., Ogawa R., Uesawa Y., Echizen H. Predictive performance of three practical approaches for grapefruit juice-induced 2-fold or greater increases in AUC of concomitantly administered drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015. Vol. 40. no 1. P. 91-97.
5. Ishihara M., Toda H., Sunagane N., Ohta T. Furanocoumarins contents and cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitory activities of various processed fruit peel products: outflow of 6',7'-Dihydroxybergamottin during processing treatment of peel. *Yakugaku Zasshi.* 2011. Vol. 131. No 5. P. 679-684.
6. Abdelkawy K.S., Donia A.M., Turner R.B., Elbarbry F. Effects of Lemon and Seville Orange Juices on the Pharmacokinetic Properties of Sildenafil in Healthy Subjects. *Drugs R.D.* 2016. Vol. 16. no 3. P. 271-278.
7. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Interaction of Citrus Juices with Cyclosporine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2016. Vol. 41. no 6. P. 665-673.
8. Dresser G.K., Urquhart B.L., Proniuk J., Tieu A., Freeman D.J., Arnold J.M., Bailey D.G. Coffee inhibition of CYP3A4 in vitro was not translated to a grapefruit-like pharmacokinetic interaction clinically. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2017. Vol. 5. no 5. DOI: 10.1002/prp2.346.
9. Uesawa Y., Mohri K. Quantitative structure-interaction relationship analysis of 1,4-dihydropyridine drugs in concomitant administration with grapefruit juice. *Pharmazie.* 2012. Vol. 67. no 3. P. 195-201.
10. Uesawa Y., Takeuchi T., Mohri K. Integrated analysis on the physicochemical properties of dihydropyridine calcium channel blockers in grapefruit juice interactions. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. Vol. 13. no 9. P. 1705-1717.
11. Uesawa Y., Takeuchi T., Mohri K. Publication bias on clinical studies of pharmacokinetic interactions between felodipine and grapefruit juice. *Pharmazie.* 2010. Vol. 65. P. 375-378.

12. Uesawa Y., Mohri K. Relationship between lipophilicities of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacokinetic interaction strengths with grapefruit juice. *Yakugaku Zasshi*. 2008. Vol. 128. no 1. P. 117-122.
13. Nakagawa K., Goto T. Effects of ingestion of grapefruit juice or grapefruit on the hypotensive effect and plasma concentrations of dihydropyridine calcium antagonists (amlodipine and nifedipine): a case study. *Clin. Exp. Hypertens*. 2010. Vol. 32. no 2. P.71-75.
14. Sigusch H., Henschel L., Kraul H., Merkel U., Hoffmann A. Lack of effect of grapefruit juice on diltiazem bioavailability in normal subjects. *Pharmazie*. 1994. Vol. 49. P. 675–679.
15. Pillai U., Muzaffar J., Sen S., Yancey A. Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. *South Med. J.* 2009. Vol. 102. no 3. P. 308-309.
16. Lee J.W., Morris J.K., Wald N.J. Grapefruit juice and statins. *Am.J.Med.* 2016. Vol. 129. no 1. P. 26-29.
17. Gertz M., Davis J.D., Harrison A., Houston J.B., Galetin A. Grapefruit juice-drug interaction studies as a method to assess the extent of intestinal availability: utility and limitations. *Curr. Drug Metab.* 2008. Vol. 9. no 8. P. 785-789.
18. Libersa C.C., Brique S.A., Motte K.B. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 49. P. 373–378.
19. Agosti S., Casalino L., Bertero G., Barsotti A., Brunelli C., Morelloni S. A dangerous fruit juice. *Am. J. Emerg. Med.* 2012. Vol. 30. no 1. P. 248.e5-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.08.031.
20. Lin C., Ke X., Ranade V., Somberg J. The additive effects of the active component of grapefruit juice (naringenin) and antiarrhythmic drugs on HERG inhibition. *Cardiology*. 2008. Vol. 110. P. 14.
21. Shirasaka Y., Kuraoka E., Spahn-Langguth H., Nakanishi T., Langguth P., Tamai I. Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 332. no 1. P. 181-189.
22. Becquemont L., Verstuyft C., Kerb R., Brinkmann U., Lebot M., Jaillon P., Funck-Brentano C. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 70. P.311-316.
23. Holmberg M.T., Tornio A., Joutsu-Korhonen L., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Lassila R., Backman J.T. Grapefruit juice markedly increases the plasma concentrations and antiplatelet effects of ticagrelor in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75. no 6. P. 1488-1496.
24. Bailey D.G. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017. Vol. 42. no 2. P. 125-127.
25. Greenblatt D.J. Analysis of drug interactions involving fruit beverages and organic anion-transporting polypeptides. *J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 49. no 12. P. 1403-1407.

26. Bailey D.G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 70. no 5. P. 645-655.
27. Кукес В.Г. Клиническая фармакология.: учебник для вузов. 4-е издание., перераб. и доп. М., 2009. 1056 с.
28. Uesawa Y., Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celiprolol in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 2008. Vol. 29. no 3. P. 185-188.
29. Обрезан А.Г., Шуленин С.Н. Диуретики в терапии хронической сердечной недостаточности // *ФАРМиндекс-Практик.* 2004. Вып. 6. С. 3-11.
30. Jeon H., Jang I.J., Lee S., Ohashi K., Kotegawa T., Ieiri I. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75. no 1. P. 172-179.
31. Mimura Y., Yasujima T., Ohta K., Inoue K., Yuasa H. Functional identification of organic cation transporter 1 as an atenolol transporter sensitive to flavonoids. *Biochem. Biophys. Rep.* 2015. no 2. P. 166-171.
32. Norwood D.A., Parke C.K., Rappa L.R. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *J. Pharm. Pract.* 2015. Vol. 28. no 6. P. 561-571.
33. Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Perloff E.S., Luo Y., Harmatz J.S., Zinny M.A. Pharmacokinetics and Drug Disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 79. no 1. P. 125- 129.
34. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: ИИА «Ремедиум», 2006. 807 с.
35. Misaka S., Miyazaki N., Fukushima T., Yamada S., Kimura J Effects of green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate on pharmacokinetics of nadolol in rats. *Phytomedicine.* 2013. Vol. 20. no 14. P. 1247-1250.
36. Misaka S., Yatabe J., Müller F., Takano K., Kawabe K., Glaeser H. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 95. no 4. P. 432-438.
37. Oda K., Murakami T. Pharmacokinetic interaction of green tea beverage containing cyclodextrins and high concentration catechins with P-glycoprotein substrates in LLC-GA5-COL150 cells in vitro and in the small intestine of rats in vivo. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017. Vol. 69. no 12. P. 1736-1744.
38. Wang B.O., Semple H.A. Inhibition of metoprolol metabolism by amino acids in perfused rat livers. Insights into the food effect? *Drug Metab. Dispos.* 1997. Vol. 25. P.287-295.
39. Semple H.A., Xia F. Interaction between propranolol and amino acids in the single-pass isolated, perfused rat liver. *Drug Metab. Dispos.* 1995. Vol. 23. P.794-798.
40. Jagdale S.C., Agavekar A.J., Pandya S.V., Kuchekar B.S., Chabukswar A.R. Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of propranolol hydrochloride. *AAPS*

PharmSciTech. 2009. Vol. 10. no 3. P. 1071-1079.

41. Elvin A.T., Cole A.F., Pieper J.A., Rolbin S.H., Lalka D. Effect of food on lidocaine kinetics: mechanism of food-related alteration in high intrinsic clearance drug elimination. Clin. Pharmacol. Ther. 1981. Vol. 30. P. 455-460.

42. Iwazaki A., Takahashi K., Tamezane Y. Effect of dietary fiber on the level of free angiotensin II receptor blocker in vitro. Biol. Pharm. Bull. 2014. Vol. 37. no 5. P. 779-784.

43. Lv C., Wei C., Wang X., Yao H., Li R., Wang B., Guo R. The influence of food on the pharmacokinetics of amlodipine and losartan after single-dose of its compound tablets in healthy chinese subjects. Drug Res. (Stuttg). 2014. Vol. 64. no 5. P. 229-235.

44. Остроумова О.Д., Щукина Г.Г., Фомина В.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача: сходства и различия // Медицинский совет. 2013. С. 44-49.

45. Опарин А.А., Опарин А.Г., Благовещенская В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Особенности клинического применения // Vostochnoeyevropeyskikh zhurnal vnutrenney i semeynykh meditsiny. 2015. № 2.С. 41-45.

46. Avoid food and drug interactions. A Guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. [Электронный ресурс]. URL: [https:// www.fda.gov/drugs](https://www.fda.gov/drugs) Publication no. (FDA) CDER 10-1933 (дата обращения: 22.12.2018).